



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## **A HOMOCISTEÍNA E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES”**

**HELAINY CRISTINA DE MATOS**

BRASÍLIA – 2003

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**“A HOMOCISTEÍNA E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES”**

**HELAINY CRISTINA DE MATOS**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências  
Biológicas do Centro Universitário de Brasília –  
UniCEUB.

Orientação: Leonel Alves de Oliveira – UnB  
Cláudio Henrique Cerri – UniCEUB

BRASÍLIA – 2º SEMESTRE/2003

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por estar sempre presente em minha vida.

Aos meus pais que me concederam a vida, a quem devo tudo o que sou.

Aos meus irmãos Hermes, Renata e Marcelo por toda a paciência.

Ao amigo Marcelo Buzzi pelo seu carinho, e pela oportunidade que tanto contribuiu para que eu pudesse conhecer novos horizontes.

Ao meu amigo e orientador Leonel pelo incentivo e companheirismo dado durante toda a minha graduação em especial neste trabalho.

Ao orientador Cláudio Cerri por sua dedicação e contribuição, durante toda a minha graduação, e por ser um excelente professor.

A minha amiga Claudia Dib, muito obrigado por toda a orientação, compreensão e carinho para comigo.

A minha amiga Lilian pela contribuição oferecida sempre que solicitada.

As minhas grandes amigas

Liziane, Maria de Jesus, Maria Gliceria, Sayonara, Claudinha.

E a todos os outros que aqui não citados, mas que estão muito bem representados,

**MUITO OBRIGADO...**

## **RESUMO**

As doenças cardíacas e cerebrovasculares estão entre as maiores causas de mortalidade no mundo, representando assim grande preocupação em termos de saúde pública. A aterosclerose é a principal doença cardiovascular que afeta as artérias de médio e grande calibre, formando placas de gordura chamadas de ateroma. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são alcoolismo, obesidade, tabagismo, hipertensão, vida sedentária, estresse, diabetes, hereditariedade, idade e sexo. Entretanto, uma molécula encontrada no sangue, a homocisteína, um aminoácido obtido pela alimentação, surgiu como um novo fator de risco nos últimos anos. Quando encontrada em excesso no sangue caracteriza uma hiperhomocisteinemia. Existem diversos estudos para verificar o mecanismo de ação da hiperhomocisteinemia como um fator de risco, sendo que a maioria aponta para diversos fatores como disfunção endotelial seguida da ativação plaquetária e formação de trombos. A dosagem da homocisteína total pode ser realizada por técnicas cromatográficas ou imunoensaios. O controle dos níveis de homocisteína plasmática pode ser feito através da administração de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, sendo que uma mudança no estilo de vida é a mais importante “arma” que o homem possui contra as doenças cardiovasculares, pois o mesmo combate diversos fatores de risco.

**Palavras Chaves:** Arteriosclerose, ateroma, homocisteína, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>

## SUMÁRIO

<i>ABREVIATURAS</i> .....	6
<i>1 INTRODUÇÃO</i> .....	7
<i>2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES</i> .....	9
2.1 Histórico .....	9
2.2 Arteriosclerose.....	9
2.3 Aterosclerose.....	10
2.4 Patofisiologia da Aterosclerose .....	11
2.5 Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Aterosclerose .....	13
<i>3 HOMOCISTEÍNA</i> .....	15
3.1 Histórico .....	15
3.2 Metabolismo .....	16
3.2.1 Transulfuração .....	17
3.2.2 Remetilação.....	18
<i>4 HIPERHOMOCISTEINEMIA</i> .....	19
<i>5 PATOFISIOLOGIA DA HIPERHOMOCISTEINEMIA</i> .....	21
<i>6 HIPERHOMOCISTEINEMIA E A ATROSCLEROSE</i> .....	22
<i>7 QUANTIFICAÇÃO DA HOMOCISTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA</i> .....	23
<i>8 GERENCIAMENTO E SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA</i> .....	24
<i>9 MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA</i> .....	25
<i>10 CONCLUSÃO</i> .....	26
<i>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i> .....	27

## **ABREVIATURAS**

<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>Hcys</b>	Homocisteína total
<b>HPLC</b>	Cromatografia Líquida de Alta Resolução
<b>MTHFR</b>	Metilenotetrahidrofolato redutase
<b>5 MTHF</b>	5-metilenotetrahidrofolato
<b>5,10 MTHF</b>	5,10-metilenotetrahidrofolato
<b>B6</b>	Piridoxina (Vitamina B6)
<b>B12</b>	Cobalamina (Vitamina B12)

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardíaco e cerebrovasculares estão entre as maiores causas de mortalidade no mundo. Deste modo, representam grande preocupação em termos de saúde pública (Sánchez-Pérez *et al* 1999).

Inúmeros programas educativos sobre a prevenção de tais patologias estão diretamente associados à melhora da qualidade de vida, através do combate ao sedentarismo, ao tabagismo e ao alcoolismo, que são os principais fatores de risco. Embora, muito se saiba a respeito destes fatores de risco, novas pesquisas na área apontam outros agentes potencialmente promotores destas patologias que estão associados a deficiências metabólicas, predisposição genética, falhas na síntese protéica e carência nutricional (Kannell *et al* 1983).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares atuam ao nível do metabolismo celular. Deste modo, há íntima associação entre a presença de estruturas moleculares promotoras de lesões nos vasos sanguíneos, bem como da sua concentração no desenvolvimento de uma patologia cardiovascular.

O mais novo fator de risco independente para as doenças cardiovasculares é a homocisteína um aminoácido sulfurado, não essencial, não formador de proteínas, identificado em 1932 por Vigneaud. Ela não se acumula nas células, ficando livre na circulação sanguínea. O acúmulo da homocisteína plasmática é causado por uma disfunção metabólica que ocorre devido à deleção do gene que codifica a síntese da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (Alessio *et al* 2001). Esta enzima cataliza a reação que doa para a homocisteína um grupamento metil para formar a metionina.

Uma outra via metabólica em que a homocisteína atua como substrato é a formação da cisteína através da transulfuração, nesse processo atua a vitamina B<sub>6</sub>. Quando há falhas tanto na metilação, quanto na transulfuração da homocisteína, esta fica acumulada no organismo e representando um potencial de dano. Ela está relacionada com a formação de ateromas na parede dos vasos sanguíneos. Isso a caracteriza como um agente causador de lesão vascular (D'Angelo *et al* 1997).

Apesar de tão incisiva a relação entre a hiperhomocisteinemia e lesão vascular, alguns mecanismos terapêuticos atuam de forma eficaz para a sua redução.

A suplementação vitamínica com B<sub>6</sub> (piridoxina) e B<sub>12</sub> (cobalamina), bem como com folato atuam como importantes redutores da concentração plasmática de homocisteína (Rodriguez 1998).

O monitoramento destes níveis deve ser realizado periodicamente. Embora ainda seja pouco acessível devido ao alto custo, pois emprega tecnologia analítica de alta precisão.

Temos como objetivo deste trabalho apresentar indícios que caracterizem a hiperhomocisteinemia como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardio e cerebrovasculares, como a formação de ateromas e acidente vascular cerebral (AVC).



## **2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

### **2.1 Histórico**

As doenças cardiovasculares constituem uma das maiores causas de morte ou invalidez de natureza temporária ou permanente. É estimado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que cerca de 40% do total de mortes são causadas por doenças cardiovasculares, sendo que nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o percentual é ainda maior (Souza e colaboradores 2003).

Dentre as doenças cardiovasculares, a mais freqüente é a aterosclerose, que é uma subclassificação de arteriosclerose.

### **2.2 Arteriosclerose**

Arteriosclerose é uma condição complexa que produz alterações estruturais nas artérias. É um termo genérico que significa “enrijecimento das artérias”, e, em geral inclui três processos patológicos: esclerose de Monckeberg, esclerose arteriolar, e aterosclerose (Braunwald *et al* 2001).

Esclerose de Monckeberg é caracterizada por deposição de cálcio na túnica média de artérias de calibre intermediário. Os resultados são o espessamento e aumento da rigidez da parede do vaso, mas, sem redução do fluxo sanguíneo.

Esclerose arteriolar é caracterizada por espessamento e estreitamento das pequenas artérias, e ocorre em associação à hipertensão.

Aterosclerose, o processo arteriosclerótico mais comum, afeta artérias de calibre intermediário e grande. O aumento no número de células da musculatura lisa e o acúmulo de lipídeos ao longo da íntima, produzem estreitamento do diâmetro luminal e redução no fluxo sanguíneo (Braunwald *et al* 2001).

### 2.3 Aterosclerose

A aterosclerose é a origem patogênica da grande maioria das doenças arteriais e é responsável por aproximadamente metade das mortes nos Estados Unidos.

A aterosclerose é o resultado de um acúmulo lento de gorduras no interior das principais artérias de médio e grande calibre, mais freqüentemente as coronárias que transportam sangue e oxigênio ao músculo cardíaco, cerebral, femural, e aorta, formando placas chamadas de ateroma. Com o surgimento das placas de ateroma, o diâmetro das artérias fica reduzido (estenose) (Braunwald 2001). A estenose pode impedir que o sangue chegue aos tecidos, especialmente em momentos em que ele é mais necessário.

As artérias podem ser comparadas a tubos que transportam o sangue purificado pelos pulmões, e portanto rico em oxigênio, aos órgãos vitais (coração, cérebro, fígado e outros). As paredes desses tubos têm várias camadas (Figura 1): a íntima, separada do sangue pelo endotélio (revestimento interno), a média, camada responsável pela contração e dilatação das artérias, e a adventícia, a mais distante do fluxo sanguíneo. O sangue flui dentro do espaço interno das artérias, o chamado lúmen (Szklo & Nieto 1999).

O desenvolvimento da aterosclerose é lento, podendo ocorrer desde a juventude, atingindo na maioria das vezes seu ponto máximo na maturidade.

O estudo de Framingham (Bostom *et al* 1999) acompanhou um grupo de 5.209 indivíduos, com idades entre 45 e 74 anos, durante um período de aproximadamente 20 anos. Os resultados mostraram que entre os indivíduos de 45 à 54 anos, a incidência de doenças ateroscleróticas e hipertensão foram de 12,8 por 1.000 indivíduos (1,28 %). Entre os de 65 a 74 anos a incidência era ainda maior, 30,3 por 1.000 indivíduos (3,03 %), mostrando que o processo de envelhecimento é um fator contribuinte para acelerar o desenvolvimento da aterosclerose juntamente com suas diversas manifestações cardiovasculares.

Os primeiros estudos realizados sobre a aterosclerose e doenças ocorreram no século XIX, onde cientistas entre eles Virchow, descreveram sua importância patogênica.

Henrick em 1912, descreveu a relação de causa e efeito entre aterosclerose e isquemia coronariana (Sánchez-Pérez *et al* 1999).

Achados epidemiológicos do estudo de Framingham mostraram que a doença coronariana isquêmica e a doença aterotrombótica cerebral apresentam vários fatores de risco em comum (Kannel *et al* 1983).

Em 1998 o estudo completou 50 anos e teve como mérito não só o conceito como também a quantificação dos fatores de risco como tabagismo, hipertensão, dislipidemia, sedentarismo e obesidade em várias doenças como morte cardíaca súbita, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva. Em 1990, seus pesquisadores incluíram a homocisteína na relação dos possíveis fatores de risco para a doença cardíaca (Messerly & Mittler 1998).

## **2.4 Patofisiologia da Aterosclerose**

As artérias podem ser comparadas a tubos que transportam o sangue purificado pelos pulmões, aos órgãos vitais (coração, cérebro, fígado e outros).

As paredes desses tubos têm várias camadas (figura 1): a íntima, separada do sangue pelo endotélio, a média, camada responsável pela contração e dilatação das artérias, e a adventícia, a mais distante do fluxo sanguíneo. O sangue flui dentro do espaço interno das artérias, o chamado lúmen.

O processo da aterosclerose têm início na íntima com a deposição de gorduras evoluindo com o espessamento dessa camada, até que se formam as chamadas placas ateroscleróticas, responsável pelo endurecimento e pela perda de elasticidade constituindo assim uma obstrução coronária podendo ser severa ou transitória .

Na obstrução severa a placa aterosclerótica forma uma estrutura que avança para dentro do lúmen , bloqueando em parte ou totalmente o fluxo sanguíneo diminuindo a oxigenação. No bloqueio transitório a placa aterosclerótica fica propensa à agregação de plaquetas, originando posteriormente trombos, estes podem levar a uma obstrução tota.

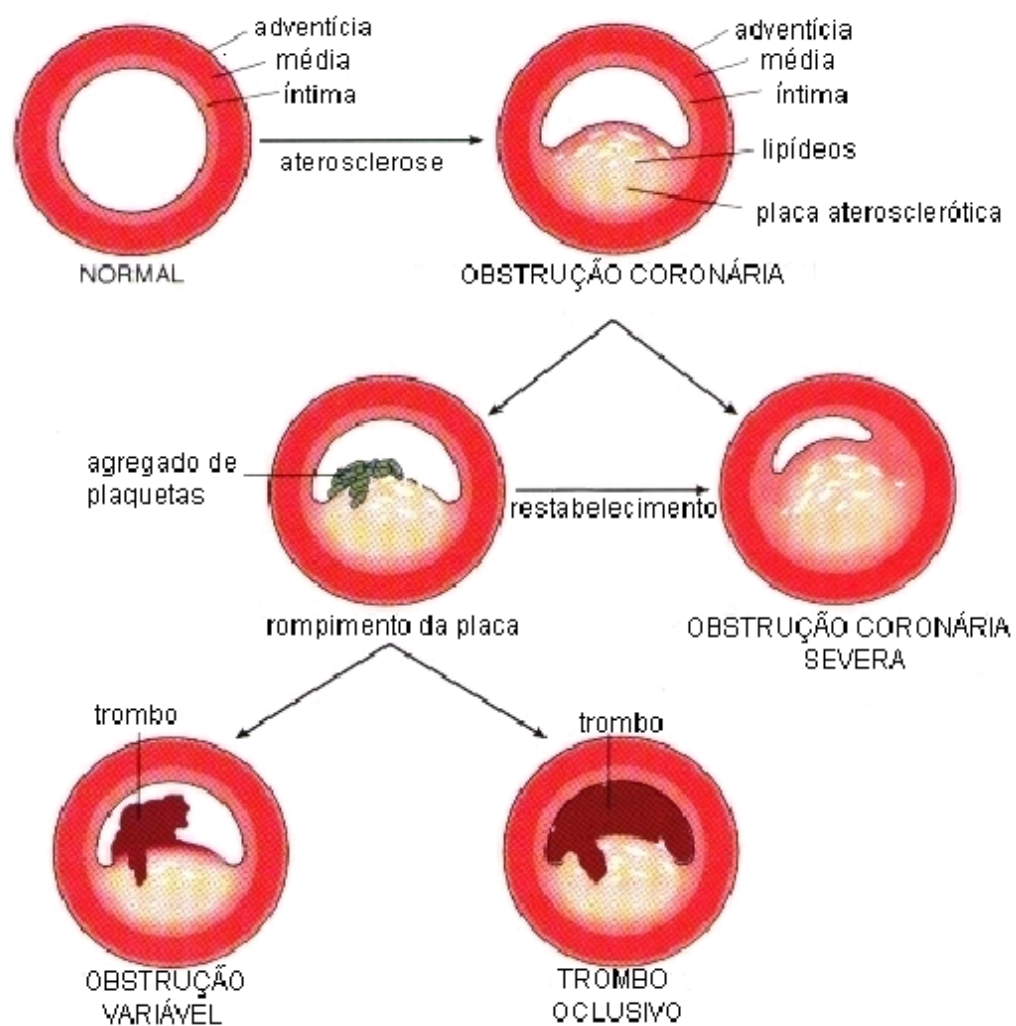


Figura 1. Representação esquemática de uma artéria, mostrando suas camadas e o processo da aterosclerose. Adaptado de (CONTRAN 1999).

## **2.5 Fatores de Risco para o Desenvolvimento da Aterosclerose**

Os principais fatores de risco para aterosclerose são: hipertensão arterial, hereditariedade, sexo e idade, obesidade, vida sedentária, fumo, diabetes e estresse emocional.

Entretanto, a ação é conjunta e seus efeitos são aditivos. Assim um indivíduo obeso, fumante, que tenha diabetes e hipertensão tem muito mais chances de apresentar aterosclerose do que um indivíduo, magro, normotenso e não fumante.

A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga de trabalho do coração. Quanto mais alta estiver a pressão nas artérias coronárias, tanto maior será a possibilidade do aparecimento de arteriosclerose coronária. O processo arteriosclerótico também possibilita o aparecimento de coágulos sanguíneos em outros vasos do corpo (Souza e colaboradores 2003).

A doença aterosclerótica cardíaca tem um forte caráter hereditário. A hereditariedade é considerada como um fator de risco, quando pessoas da mesma família, mas de outras gerações, tiveram aterosclerose com idade avançada. São considerados em risco os descendentes com a mesma idade em que ocorreu a aterosclerose na geração passada. Embora ainda não esteja comprovado, admite-se que a estrutura física das artérias coronárias pode ser afetada pela determinação genética da aterosclerose (Souza e colaboradores 2003).

A aterosclerose em pacientes jovens prevalece mais em homens do que mulheres. Parece que a influência hormonal protege as mulheres jovens. Contudo, após a menopausa, a incidência de aterosclerose torna-se semelhante, em ambos os sexos (Souza e colaboradores 2003).

Um número maior de homens com menos de 50 anos de idade, que de mulheres morre de doença cardíaca aterosclerótica. A aterosclerose ocorre mais freqüentemente na idade avançada, embora a doença global seja o resultado de dano vascular e deposição lipídica durante a vida inteira do indivíduo, e não a consequência de uma deposição rápida de colesterol e outras gorduras.

O excesso de peso tem uma maior probabilidade de provocar um acidente vascular cerebral ou doença cardíaca, mesmo na ausência de outros fatores de risco. A obesidade

exige maior esforço do coração além de estar relacionada com doenças das coronárias, pressão arterial, colesterol elevado e diabetes. A diminuição de 5 a 10 quilos no excesso de peso já reduz o risco de doença do cardiovascular (Von Eye 2003).

A alimentação irregular, de pobre balanceamento e rica em gorduras é muito freqüentemente no mundo civilizado, dominado pela febre dos “fast foods” e, seguramente, está relacionada ao grande avanço da obesidade, tornando-a um grande fator de risco principalmente quando associada aos diabetes, à hipertensão e a elevados níveis de lipídios no sangue.

Diversos estudos têm demonstrado que pessoas com vida sedentária são mais propensas a desenvolver aterosclerose. Contudo, quando se fala de sedentarismo como fator de risco, devemos entender que o exercício, conforme já está comprovado, é benéfico ao miocárdio. A falta de exercício e a inatividade física podem contribuir para o acúmulo de gorduras na circulação favorecendo a sua deposição nas artérias coronárias.

O efeito do fumo pode estar relacionado à nicotina que pode contribuir para a obstrução das artérias. A nicotina também aumenta a pressão sangüínea e, por essa razão, o miocárdio pode exigir mais oxigênio. O fumo é considerado um dos maiores fatores de risco para o aparecimento prematuro da doença coronária (Souza e colaboradores 2003).

O diabetes mellitus caracteriza-se por um estado de hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e /ou ação da insulina. A hiperglicemia crônica dos diabetes esta associada a dano, disfunção ou falência, a longo prazo, de vários órgãos, especialmente olhos, rins, coração, vasos sangüíneos e nervos. O processo aterosclerótico se apresenta de forma mais grave nos diabéticos (Fernandes 2003).

A vida moderna esta associada ao estresse emocional. Está demonstrado que a ansiedade aumenta o colesterol e favorece o aparecimento da placas ateroscleróticas. O estresse acelera a coagulação do sangue e pequenos coágulos se formam dentro das artérias. O estresse emocional é considerado um fator de risco para qualquer doença do coração (Souza e colaboradores 2003).

Alem dos vários fatores de riscos citados e que na sua grande maioria são de conhecimento de todos, surge outro “vilão” uma molécula encontrada no sangue a homocisteína, um subproduto da quebra de aminoácidos obtidos pela alimentação.

Estudos indicam que dosagens elevadas dessa substância multiplicariam o risco de ataques cardíacos (Oliveira e colaboradores 2003).

### **3 HOMOCISTEÍNA**

#### **3.1 Histórico**

Em 1969, McCully fez observações clínicas de associações entre aterosclerose e altas concentrações de homocisteína plasmática (hiperhomocisteinemia).

Brattström e colaboradores em 1984 realizaram o primeiro estudo sobre a relação entre níveis elevados de homocisteína plasmática, e pacientes com história de acidente vascular cerebral.

Kang e colaboradores em 1992, publicaram uma revisão literária onde confirmavam a hipótese de que a hiperhomocisteinemia moderada é um fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana, periférica e cerebral.

Nos últimos 10 anos foram realizados mais de 20 estudos transversais e de caso-controle que reforçaram essa relação de risco (Clarke *et al* 1991).

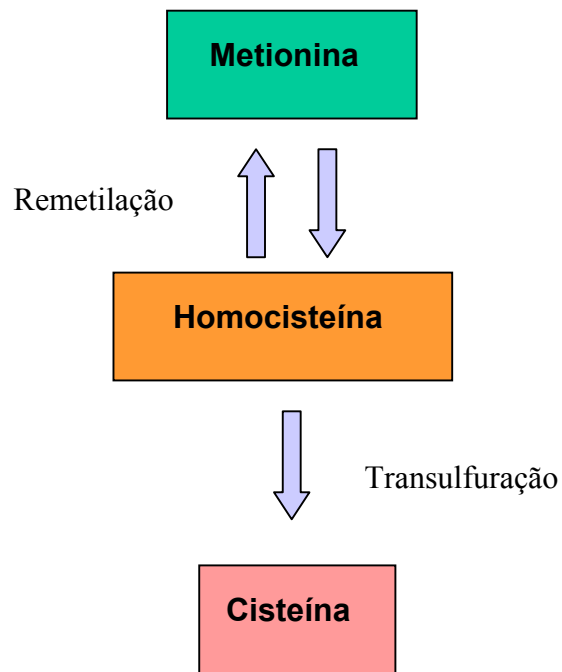
Bostom *e colaboradores* em 1999, publicaram os resultados de estudo dos níveis de homocisteína e incidência de acidente vascular cerebral após o acompanhamento por 9 anos de pessoas idosas participantes de estudo de Framingham, encontrando forte associação independente.

No Brasil um estudo realizado pelo cardiologista Neto da unidade de aterosclerose do Incor (Instituto do Coração) e do Hospital do Coração com 326 pacientes (148 com problemas cardiovasculares e 88 saudáveis), constatou que 22% dos pacientes com doenças coronarianas apresentavam homocisteína elevada e apresentavam risco 3,6 vezes maior de desenvolver problemas do coração, a pesquisa mostrou ainda que, quanto mais alto o nível de homocisteína, maior a gravidade da doença coronariana.

### 3.2 Metabolismo

Vigneaud verificou que a homocisteína é um produto intermediário no metabolismo da metionina proveniente da dieta (Malinow 1994).

A homocisteína é sintetizada, a partir da metionina, que tem dois destinos possíveis: via da transulfuração a cisteína e remetilação a metionina (Figura 02) (Cabezas 1999)

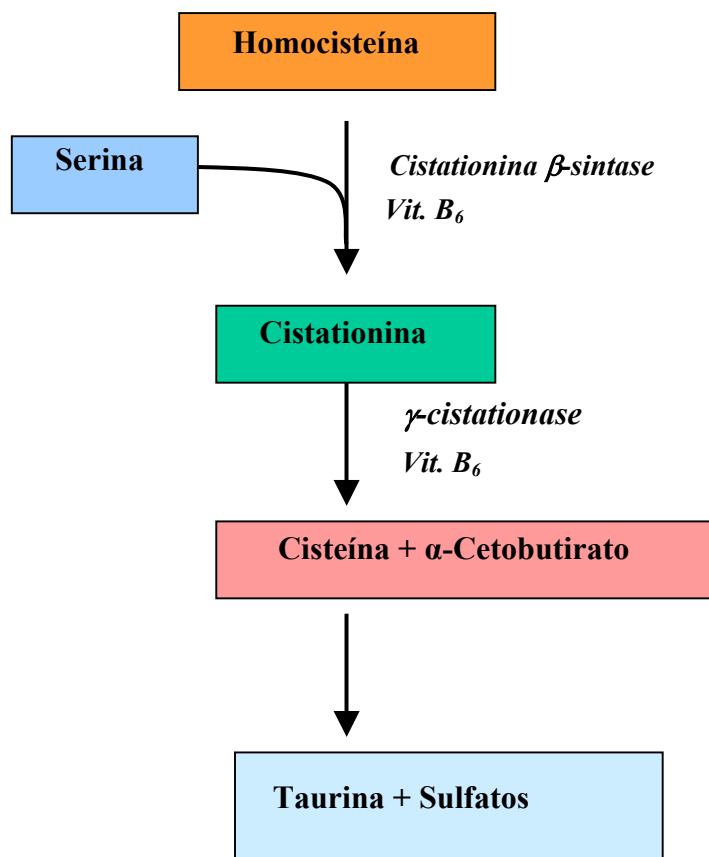


**Figura 02.** Metabolismo da Homocisteína. Adaptado de (Gonçalves 2002).



### 3.2.1 Transulfuração

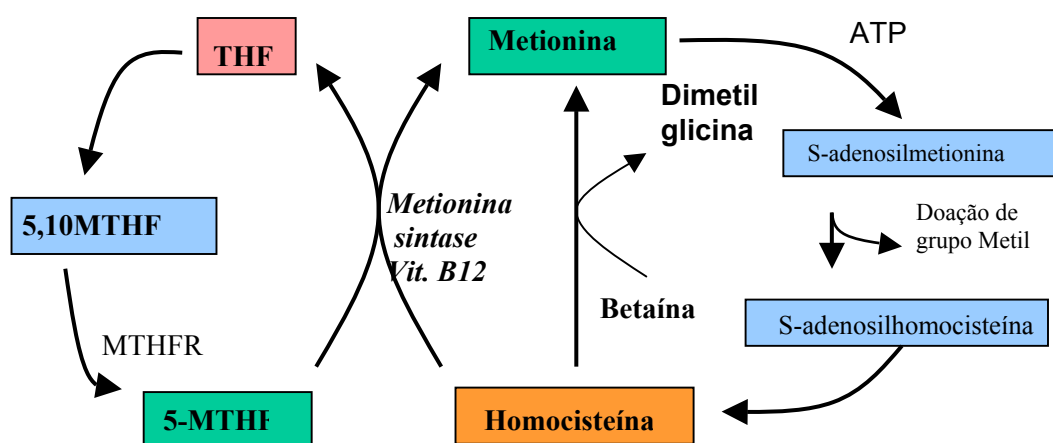
Na transulfuração, ocorre a condensação da homocisteína com a serina formando a cistationina, que é catalisada pela enzima cistationina- $\beta$ -sintase que usa vitamina B<sub>6</sub> como cofator. A cistationina é hidrolisada por uma segunda enzima dependente de vitamina B<sub>6</sub>, a  $\gamma$ -cistationase formando cisteína e  $\alpha$ -cetobutirato (Finkelstein 1990). O excesso de cisteína é oxidado a taurina e sulfatos inorgânicos ou excretada pela urina. Além de promover a síntese de cisteína, a via da transulfuração também cataboliza o excesso de homocisteína que não é usado na metilação e fornece sulfato para a síntese de heparina. Como a homocisteína não é um constituinte normal da dieta, sua única fonte é a metionina (Figura.03) (D' Angelo & Selhub 1997).



**Figura 03.** Metabolismo de transulfuração da Homocisteína Adaptado de (Gonçalves 2002).

### 3.2.2 Remetilação

Na via da remetilação, a homocisteína recebe um grupamento metil do 5-metiltetrahidrofolato (5 MTHF), ou da betaina para formar a metionina. O MTHF é formado a partir da redução do 5,10-metilenotetrahidrofolato (5,10 MTHF) sob a ação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). A reação com MTHF ocorre em todos os tecidos e é dependente da vitamina B12. Uma parte da metionina existente no organismo é utilizada na formação das proteínas. A outra é ativada por trifosfato de adenosina (ATP) para formar S-adenosilmetionina. Este composto serve primariamente como doador universal do grupamento metil para diversos receptores como ácidos nucleicos, neurotransmissores, fosfolípidos e hormônios. Esta reação de metilação forma S-adenosilhomocisteína que é hidrolisada, regenerando a homocisteína que se torna disponível para começar um novo ciclo de transferência do grupamento metil (Figura 04) (Finkelstein 1990).



**Figura 04.** Metabolismo de remetilação da homocisteína. Adaptado de (Gonçalves 2002).

A homocisteína não se acumula nas células; a fração que não é metabolizada a cisteína ou metionina entra na circulação, sendo que 70 a 80% é encontrada na forma ligada a proteínas, principalmente a albumina. Uma pequena fração permanece na forma livre e o restante, espontaneamente, forma di-sulfídios como homocisteína (duas moléculas de homocisteína) ou cisteína-homocisteína.

#### 4 HIPERHOMOCISTEINEMIA

Kang *e colaboradores* em 1992, classificaram a hiperhomocisteinemia em moderada ( $15\text{-}30\mu\text{mol L}^{-1}$ ), intermediária ( $30\text{-}100\mu\text{mol L}^{-1}$ ) e alta ( $>100\mu\text{mol L}^{-1}$ ).

Os determinantes da hiperhomocisteinemia moderada, que são comumente vistos em pacientes com doenças cardiovasculares, são multifatoriais e envolvem ambos componentes: adquiridos e genéticos. Causas adquiridas incluem a deficiência de folato e vitaminas B<sub>12</sub> (cobalamina), e B<sub>6</sub> (piridoxina). Entre as causas genéticas encontram-se a deficiência na quantidade ou atividade das enzimas cistationina- $\beta$ -sintase e 5-metiltetraidrofolato redutase (MTHFR) e duas mutações pontuais (Musso 2000).

A deficiência da vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) tem sido relatada como um possível fator de risco para a aterosclerose no ser humano, apesar do mecanismo não estar esclarecido.

Em estudos realizados com seres humanos, 6 indivíduos foram alimentados com dietas deficientes em vitamina B<sub>6</sub> por 21 dias. Foi possível observar um aumento na excreção urinária de homocisteína após sobrecarga com metionina.

A deficiência com folato está relacionada à hiperhomocisteinemia por atuação na via da remetilação a metionina. Stabler *et al* 1998 realizaram um estudo com 19 indivíduos com deficiência de folato, 18 tinham valores de homocisteína maiores que o normal.

Outras etiologias relacionadas a hiperhomocisteinemia também foram observadas em pacientes com insuficiência renal crônica. O mecanismo presumível da hiperhomocisteinemia neste caso é a excreção renal diminuída de homocisteína. Outros fatores como a deficiência de zinco, leucemia, psoríase e drogas anti-folato, também tem

sido associadas à hiperhomocisteinemia, porém, a significância clínica destas associações é desconhecida.

O termo hiperhomocisteinemia foi introduzido na literatura por Genest *et al* 1991 num trabalho onde analisava dados de um estudo de pais e parentes de pacientes com doença coronária prematura (Bydlowski *et al* 1998).

Hiperhomocisteinemia grave é usualmente resultado de deficiência homozigótica da cistationina- $\beta$ -sintase. O gene desta enzima é herdado de modo autossômico recessivo e demonstra marcada heterogeneidade genética. A incidência da deficiência homozigótica é de cerca de 1:335.000 nascimentos. Pacientes homozigóticos para a deficiência de cistationina- $\beta$ -sintase desenvolvem a clássica síndrome de homocistinúria, incluindo doença vascular prematura e trombose, retardo mental e anormalidades esqueléticas.

Deficiências na via da remetilização também podem resultar em hiperhomocisteinemia. Como já visto no metabolismo a enzima da MTHFR catalisa a conversão de 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato.

Em 1988, Kang *e colaboradores* relataram que dois pacientes com hiperhomocisteinemia moderada e baixos níveis de folato apresentavam uma variante da MTHFR que tinha atividade menor e era termolábil. Em estudos posteriores, o mesmo autor verificou que esta termolabilidade da MTHFR tem herança autossômica recessiva e, na forma homozigota, está presente em aproximadamente 5% da população.

A forma termo-lábil da enzima MTHFR-T resulta da transição 677 C  $\rightarrow$  T no gene da MTHFR, que substitui a valina por alanina, comprometendo o sítio de ligação com o ácido fólico que, uma vez não ativo, dificulta a metabolização da homocisteína, causando um aumento na concentração deste aminoácido no sangue.

Em 1998 a segunda mutação pontual foi relatada por Van der Put *e colaboradores*. Uma mutação A para C no nucleotídeo 1298, que muda um glutamato para um resíduo de alanina, causando diminuição na atividade da MTHFR.

A prevalência estimada de hiperhomocisteinemia na população em geral é de 1:70. Embora a forma severa seja rara, cerca de 5 a 7% da população em geral apresenta a forma leve que é assintomática até a terceira ou quarta década de vida, depois pode

ocorrer doença arterial coronariana precoce bem como trombozes venosa e arterial (Clarke *et al* 1991).

Entre os pacientes que apresentam aterosclerose cerebrovascular, coronariana ou periférica, a prevalência de hiperhomocisteinemia é de 40% (Welch & Loscalzo 1998).

## **5 PATOFISIOLOGIA DA HIPERHOMOCISTEINEMIA**

Ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual a hiperhomocisteinemia atua como fator de risco para as doenças cerebrovasculares, cardíacas e vasculares (Bydlowski *et al* 1998). Porém várias pesquisas apontam para diversos fatores como: lesão e disfunção endotelial seguida da ativação plaquetária e formação de trombos. São os seguintes mecanismos:

1) Há um substancial acúmulo de plaquetas e formação de trombos nas áreas lesadas, geradas por exposição sub-endotelial levando à ativação plaquetária.

2) A homocisteína é rapidamente auto-oxidada quando liberada no plasma, formando homocistina, dissulfitos mistos e homocisteína tiolactona. Potentes espécies reativas do oxigênio, incluindo o superóxido e o peróxido de hidrogênio, são produzidos durante a auto-oxidação da homocisteína, o radical hidroxila, em particular, está envolvido na toxicidade vascular da hiperhomocisteinemia. Ocorrendo também a exposição da matriz sub endotelial e das células do músculo liso vascular, as quais se proliferam e ativam plaquetas e leucócitos.

3) A formação do radical hidroxila inicia a peroxidação lipídica, promovendo a auto-oxidação da homocisteína e também das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

4) A homocisteína altera o fenótipo normal antitrombínico do endotélio vascular estimulando os fatores V e XII da coagulação, diminuindo a ativação da proteína C. Inibe a expressão da trombomodulina, induzindo a expressão do fator tecidual e suprimindo a expressão do heparan sulfato pelo endotélio vascular, e facilitando a formação de trombose e criando um ambiente pró-trombótico.

5) A produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular é também adversamente afetado pela homocisteína. O endotélio normal detoxifica a homocisteína por liberar o óxido nítrico, o qual combina com a homocisteína na presença de oxigênio para a formar a S-nitroso-homocisteína, inibindo a geração de peróxido de hidrogênio. A S-nitroso-homocisteína é um potente vasodilatador e inibidor plaquetário. Esse efeito protetor do óxido nítrico é eventualmente comprometido à longo prazo pela exposição à hiperhomocisteinemia lesando o endotélio vascular e limitando a produção do óxido nítrico, diminuindo a sua biodisponibilidade.

6) A homocisteína suprime a expressão da glutathione peroxidase das células endoteliais, promovendo a peroxidação lipídica pelas espécies reativas do oxigênio elaboradas durante a oxidação da homocisteína.

7) Somando-se a promoção da aterosclerose pela lesão e disfunção endotelial, a homocisteína é um potente mitógeno das células do músculo liso vascular.

8) As espécies reativas do oxigênio derivadas da homocisteína ativam o fator NF-kB, contribuindo para o efeito mitógeno da homocisteína.

9) A homocisteína tiolactona, um bioproduto altamente reativo da oxidação da homocisteína, combina-se com as lipoproteínas de baixa densidade formando agregados que são fagocitados pelos macrófagos da camada íntima e incorporados às células espumosas nas placas ateromatosas. Há ativação da elastase e aumento do depósito de cálcio nas placas de ateroma.

## **6 HIPERHOMOCISTEINEMIA E A ATEROSCLEROSE**

A hiperhomocisteinemia tem sido alvo de várias pesquisas desde que McCully hipotetizou que níveis aumentados de homocisteína podem causar aterosclerose.

Um estudo interessante foi realizado com 15.000 médicos, sem história prévia para infarto agudo do miocárdio (IAM) ou AVC, que foram submetidos a uma coleta de sangue para dosagem plasmática de homocisteína no início do estudo, sendo acompanhados durante 5 anos. Os indivíduos que tiveram sua homocisteína com

concentrações 12% acima dos níveis normais tinham aproximadamente 3 vezes maior o risco de IAM, comparando com os que tinham níveis mais baixos, mesmo após a correção de outros fatores de risco. Os autores estimaram que 7% dos 271 dos infartos poderiam ser atribuídos à hiperhomocisteinemia.

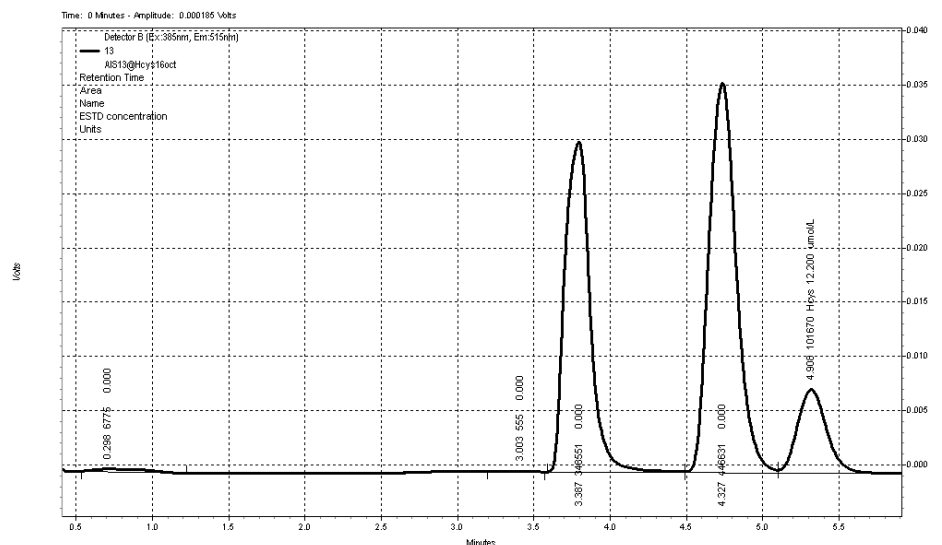
Um recente trabalho realizado por Gonçalves *e colaboradores* em 2002 verificou que pessoas que tiveram AVC apresentavam valores médios de homocisteína plasmática mais altos do que aqueles considerados controles, evidenciando associação entre níveis de homocisteína plasmática e a ocorrência de AVC.

## **7 QUANTIFICAÇÃO DA HOMOCISTEÍNA TOTAL PLASMÁTICA**

Na prática, amostras de plasma são tratadas com fortes redutores para quebrar as ligações dissulfetos, liberando a homocisteína livre e outros pequenos tióis tais como a cisteína e a glutathione (Jacobsen 1998).

Tais tióis são usualmente derivados como um grupo reportado e detectado. O tiol específico de grupos reportados como fluorescentes são comumente usados.

As separações são usualmente realizadas por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) (Figura 5), após a qual, os outros métodos usam HPLC com detecção eletroquímica, ou cromatografia gasosa com espectrometria de massa (GCMS), e imunoensaios. Onde componentes são detectados fluorimetricamente.



**Figura 5.** Análise quantitativa de homocisteína realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) no Laboratório de Bioquímica Analítica do Hospital SARAH do Aparelho Locomotor em outubro de 2003.

## 8 GERENCIAMENTO E SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA

Altos níveis de homocisteína associam-se a baixos níveis de folato no sangue e tem sido demonstrado que a ingestão suplementar de ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> diminui os níveis de homocisteína (Ubbink *et al* 1994).

Pode ser obtida uma redução de 25% da concentração de homocisteína com a suplementação média de 0.5 mg a 5,7 mg de ácido fólico por dia.

O Folato é largamente distribuído nos alimentos como fígado, vegetais folhosos, legumes e algumas frutas. A Food and Nutrition Board, do Institute of Medicine de Washington, EUA, recomendou um limite superior de 1 mg/dia de ácido fólico, tendo por base a possibilidade de que doses mais altas possam mascarar sinais de deficiência de vitamina B<sub>12</sub> em alguns indivíduos (Cortés 2000).

Desta forma, o tratamento é relativamente fácil com suplementos vitamínicos. Porém o estilo de vida de cada paciente deve ser analisado separadamente por seu médico.



## **9 MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA**

Durante muito tempo as doenças cardiovasculares foram consideradas uma consequência natural do “envelhecimento”. A partir da década de 50, descobriu-se que essas doenças poderiam ser prevenidas, uma vez que existem formas de modificar ou eliminar muitos fatores de risco, como a hipertensão arterial, diabetes mellitus e os relacionados ao comportamento humano (fumo, obesidade e inatividade física).

A mudança no estilo de vida é a mais importante “arma” que o ser humano tem contra as doenças cardiovasculares, pois a partir dessa mudança podemos abranger vários fatores de risco. Com exercícios regulares pode-se verificar:

- Diminuição da pressão arterial
- Diminuição de medicamentos
- Diminui o estresse
- Diminui a quantidade de gordura corporal
- Controla a glicemia
- Aumenta a força de contração do miocárdio

Porem, é preciso saber que não estamos falando de uma simples doença, e que não basta que o profissional de saúde envolvido com esta patologia divulgue os principais fatores de risco através de folhetos. É necessário criar condições a nível governamental para que se identifiquem as necessárias ações sobre a prevenção. A comunicação social pode valiosamente colaborar ao fazer chegar a população esta importante atividade de saúde pública, contribuindo para o bem estar da saúde da população.

É preciso investir nas campanhas de publicidade para serem bem elaboradas, de modo a serem bem recebidas pelo público.

## **10 CONCLUSÃO**

As doenças cardíacas e cerebrovasculares representam um grave problema de saúde pública. Sendo assim, conhecimentos sobre etiologia, desenvolvimento, diagnóstico e terapêutica destas patologias, sempre são importantes e cabíveis no contexto da saúde humana.

A homocisteína é um produto intermediário da metionina. Um elevado nível no sangue é possivelmente um fator de risco para as doenças cardiovasculares, a sua dosagem tem valor diagnóstico e acompanhamento com fins preventivos.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALESSIO, C.M., BARRETO, M.W.G., SEIXAS, C., BIDILOWIS, P.S., HÖEHR, N.F. & ANNICCHINO-BIZZACHI, J.M. Mutações C667T E e A1298C no gene da MTHFR e homocisteína plasmática em recém-nascidos. *Rev. J. Brás. Patol*, v. 3, n. 34, p. 20. 2001.

BOSTOM, A.G., ROSENBERG, I.H., SILBERSHATZ, H., JAQUES, P.F., SELHUB J., D' AGOSTINHO, R.B *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine leves and stroke incidence in elderly persons. The Framingham Study, *An Intern Med*, v. 5, n. 131, p. 1395-1398. 1999.

BRATTSTRÖM, L.E., HARDEBO, J.E., HULTBERG, B.L. Moderate hyperhomocysteinemia: a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease, *Stroke*, n. 15, v. 6, p. 1012-1016.1984

BRAUNWALD, Eugene, [et al]. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15°.ed. New York: *Mc Graw-Hill*. 2001. v.1, p. 1442.

BYDŁOWSKI, S.P., MAGNANELLI, A.C., CHAMONE, D.A.F. Hiper- homocisteína e doença vaso-oclusivas. *Arq. Brás. Cardiol*, São Paulo, v. 71, n. 1, p. 69-76. 1998.

CABEZAS, A.M., RODRIGUES, J.E.F-B. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev. Cubana. Invest. Biomed*, Cuba, v. 3, n. 18, p. 155-168. 1999.

CLARKE, R., DALY, L., ROBINSON, K., NAUGHTEN, E., CAHALANE, S., FOWLER, B., GRAHAN, I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease, *N Engl J Med*, n. 324, v. 17, p. 1149-1155.1991

CORTÉS, F.M., HIRSCH.S.B.& MAZA,M.P.C. Importância Del ácido fólico em la medicina actual. *Rev. médica de Chile*, Santiago, v. 128, n. 2, p. 213-220. 2000

CONTRAN, R.S. Robbins Pathologic Basic of Disease. 6° ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1991. p. 552

D'ANGELO, A., SELHUB, J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, n. 90, v. 1, p. 1-11. 1997

FERNANDES, V.R. Fatores de risco para doenças cardíacas na infância e na adolescência. Disponível em: <<http://www.saudesc.org.br>> acesso em 28 de outubro 2003  
FINKELSTEIN, J.D. Methionine Metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*, p. 228-237. 1990

GENEST, J.J., Mc NAMARA, J.R., UPSON, B. Prevalence of familial hyperhomocysteinemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. n. 11, p. 1129-1136. 1991

GONÇALVES, L. H. Níveis Plasmáticos de Homocisteína e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. *Dissertação de Mestrado*, Centro SARAH de Formação e Pesquisa, Brasília – DF. 2002

JACOBSEN, D. W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem*, v. 44, p. 1833-1843. 1998

KANG, S.S., WONG, P.W., MALINOW, M.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease, *Annu Rev Nutr*, n. 12, p. 279-298. 1992

KANG, S.S., ZHOU, J., WONG, P.W.K., KOWALISYN, J., STROKOSCH, G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*, n. 43, p. 414-421. 1998

KANNEL, W.B., VERTER, J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham Study, *Jama*, v. 21, n.250, p. 2942-292946. 1983

MALINOW, M.R. Homocysteine and arterial occlusive disease. *J Intern Med*, n. 236, v. 6, p. 603-617. 1994

Mc CULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Path*, n. 56, v. 1, p. 111-128. 1969

MESSERLY, F.H., MITTLER, B.S. Framingham at 50, *The Lancet*, n. 352, p. 1006. 1998

MUSSO, C.G. Homocisteína en enfermedad vascular. *Rev. Nefrol. Dial. Y Transpl*, Argentina, p. 37-39. 2000.

OLIVEIRA, H.L., CUPANI, G., BESSA, M., PEREIRA, R. De volta para a prancheta: os médicos reconhecem que é tempo de rever tudo o que a gente sabe (ou pensa que sabe) sobre ataques cardíacos. *Saúde. São Paulo*, n. 237, Junho. 2003.

RODRIGUEZ, G.P. Ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en la nutrición humana. *Rev. Cubana Aliment Nutr*, Cuba, v. 2, n. 12, p. 107-119. 1998

SANCHEZ-PÉREZ, R.M<sup>a</sup>., MOLTÓ, J.M., MEDRANO, V., BEITRÁN, I. & DÁIZ-MARÍN, C. Aterosclerosis y circulación cerebral. *Rev. Neurol*, v. 11, n. 28, p. 1109-1115. 1999.

SOUZA, M,H,L., ELIAS, D,O .Doença coronária. In cadernos de Cardiologia. Perfusion Line Disponível em: <<http://www.perfline.com/emc/journal.cgi?folder=cardio&next=3>> acesso em 28 agosto 2003

SZKLO, M., NIETO, J, F. Infecção e Doença Cardiovascular. *Ciência Hoje*, n. 154, v. 26, p. 24-29. 1999

UBBINK, J.B., VERMAAK, W.J.H., VAB DER MERWE, A., BECKER, P.J., DEIPORT, R., POTGIETER, H. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr.* n. 124, p. 1927-1933. 1994

VAN DER PUT, N.M.J., GABREËLS, F., STEVENS, B.E.M., SMEITINK, J.A.M., TRIJBELS, F.J.M., ESKES, T.K.A.B. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: na additional risk factor for neural-tube defects?. *Am J Hum Genet*, n. 5, v. 62, p. 1044-1051. 1998

VON EYE, G. Doenças cardíacas : Fatores de risco para doenças cardiovasculares. Disponível em <<http://www.abcdasaude.com.br>> acesso em 28 de outubro 2003

WELCH, G.N., LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med*, n. 338, v. 15, p. 1042-1050. 1998